

A klinikai kutatások tervezése és kivitelezése: elméleti és módszertani alapok



SZÉCHENYI TERV

12. Intézményen kívüli, multicentrikus és nemzetközi klinikai tanulmányok

Bagoly Zsuzsa

A legtöbb klinikai kutatás világszerte egyetemi centrumokban, akadémiai központokban zajlik (intézményen belüli kutatás). Számos olyan kutatási terület létezik azonban, amely akadémiai környezetben egyáltalán nem, vagy csak részben vizsgálható. Az intézményen kívül végzett kutatások alatt olyan ku-

tatást értünk, ahol a kutatáshoz szükséges egyének vizsgálata, vagy akár a kutatás egésze nem nagy centrumokban, intézményhez kötötten zajlik. Bár azonos alapra épülnek, az intézményen kívül végzett kutatások számos aspektusban eltérnek az intézményen belül végzett kutatásoktól.

Klinikai kutatások intézményen belül és kívül

Az akadémiai környezetben végzett kutatás tagadhatatlanul sok előnnyel bír. Az egyik legnagyobb előny, hogy a kutatásban tapasztalt kutatók, mentorok vesznek részt, megfelelő szakmai háttérrel biztosítva a kutatás magas színvonalon történő kivitelezéséhez. A klinikai kutatásokra specializálódott akadémiai környezetben adott a kutatáshoz szükséges infrastruktúra, a kutatás gyakorlati kivitelezéséhez szükséges háttér (pl. mintaszállítás, laboratórium, képzővizsgálatok, folyóiratokhoz való hozzáférés stb.). Az egyik legfontosabb tényező azonban a tapasztalat, hiszen a klinikai kutatások kivitelezése során egy-egy korábbi kutatási projektből a tanulságokat levonva a következő tanulmány még sikeresebb lehet. Azok a kutatók tehát, akik klinikai kutatásokkal már régóta sikeresen foglalkozó intézetben dolgoznak, sok segítséget automatikusan kapnak meg. A klinikai kutatások során a nagyobb centrumok esetén előny, hogy évente sok beteget kezelnek, ill. egyes beavatkozásokat csak nagyobb centrumok végeznek, így a szükséges beteganyag könnyen összegyűjthető.

A számos előny miatt, amely az intézményen belül végzett kutatásokat jellemzi, sokan úgy gondolják, hogy az intézményen kívül végzett kutatások-

nak nincs is létjogosultsága, ami alapvetően hamis következtetés. Számos akadémiai központ kiválóan fókuszál egy-egy szakterületre, de vannak olyan kutatási kérdések, amelyek csak intézményen kívüli kutatás révén válaszolhatók meg. Néhány példát tartalmaz a 12.1. táblázat.

A nagy centrumokban, a városi lakosság körében végzett kutatási eredmények nem feltétlenül adap-

12.1. táblázat. Példák intézményen kívül megvalósítható kutatásokra

- A tokaji bor rendszeres fogyasztásának hatása a kardiovaszkuláris rizikótényezőkre a tokaji bortermelő vidék lakosságának körében
- A légzésfunkciók vizsgálata falun élő, illetve a nagyvárosokban élő populációk esetén
- A H1N1 influenzavírus előfordulásának gyakorisága a háziorvosi rendelőkben
- A véralvadási rendellenességek gyakorisága a magyarországi romák körében
- Malária-profilaxis hatékonysága endémiás területen élők körében
- A vörösszappan-katasztrófa lakosságra gyakorolt egészségügyi hatása

tálhatók a kisebb falvakban, tanyákon élőkre. Számos kutatási hipotézis csak helyi kutatással tesztelhető, legyen az etnikai, életmódbeli, kulturális, valószínű vagy egyéb megfontolásból. A nagyobb centrumok által vizsgált beteganyag sokszor nem tükrözi az egy régióban élő egyének betegségeinek spektrumát. Ennek legfőbb oka az, hogy a nagyobb centrumok általában az ellátás legfelső szintjét képviselik, így oda rosszabb állapotú betegek kerülnek, akiknek az ellátását a háziorvos vagy kisebb kórház nem vállalta, és így őket továbbutalták a specializált centrumba. Példaként szolgálhat egy tanulmány, mely a carpalis alagút szindróma kezelésének módját és a betegség kimenetelét vizsgálta háziorvosok körében. Az eredmények azt mutatták, hogy a bete-

gek jelentős része javult a konzervatív kezelés hatására, és csak néhány esetben volt szükség a betegek továbbutalására specializált centrumba műtétes megoldás céljából. Ez ellentmondásban volt azzal a nagyobb centrumban végzett kutatási eredményekkel, mely szerint a carpalis alagút szindróma elsődlegesen sebészi úton kezelhető.

Az, hogy intézményen belüli vagy intézményen kívüli vizsgálattal valósítható-e meg az adott kutatás, nagyban függ a kutatási céloktól és a kutatási hipotézistől. Amennyiben pl. a H1N1-vírus előfordulási gyakoriságát akarjuk vizsgálni az átlagpopulációban, a háziorvosi rendelőben megfordult beteganyag vizsgálata célszerűbbnek látszik, mint a kórházi osztályokon vagy az intenzív osztályon fekvő betegek vizsgálata.

A klinikai kutatásban résztvevők, a kutatócsoport kialakítása intézményen belüli és intézményen kívüli kutatások esetén

A klinikai kutatás személyi feltételeiről lásd részletesen a 10. fejezetet (Az előfeltételek biztosítása). Az intézményen belüli és kívüli kutatások esetén a kutatócsoport lehet hasonló felépítésű, de lényeges különbségek is lehetnek. Az intézményen belüli klinikai kutatásban résztvevők esetén a kutatócsoport mérete a projekt méretével általában egyenesen arányos. Az intézményen belüli kutatás esetén a kutatócsoport tagjai: a vizsgálat vezető kutatója, társkutatók, klinikusok, statisztikusok, kutató analitikusok, studykoordinátor, ápolók, a kutatásban résztvevő technikusok, egyéb egészségügyi személyzet. Az intézményen belüli kutatást nagyban segítik az adminisztratív és pénzügyi teendőket ellátó személyzet (pl. könyvelő, pénzügyi előadó, titkárnő, számítógép-rendszergazda stb.). Intézményen kívüli kutatások esetén a kutatócsoport létszáma jóval kisebb lehet, kivéve, ha intézmény által iniciált kutatásról van szó (lásd később). A kisebb létszámú kutatócsoport az esetek többségében azt jelenti, hogy a specializált feladatokra nincs külön ember, pl. a kutatócsoportnak nincs statisztikus tagja. Emiatt, a nagyobb centrumokkal kapcsolatban nem álló intézményen kívüli kutatások esetén, több problémával kell megküzdeni

a vizsgálat folyamán, a kutatás menete sokszor kevésbé gördülékeny. A betegellátási oldalon a kutatócsoport résztvevője az intézményen kívüli kutatások esetén gyakran a háziorvos, esetleg vidéki kórházban, szakrendelőben dolgozó orvos. A háziorvos az intézményen kívüli kutatások esetén kiemelt szerepet kaphat, a populációt jól reprezentáló, könnyen hozzáférhető beteganyag miatt a legtöbb intézményen kívüli kutatás a háziorvosi praxis beteganyagára épül. A háziorvosnak módja van olyan betegeket is bevonni a klinikai tanulmányba, akik soha nem jönnének el egy nagyobb centrumba, hogy részt vegyenek egy klinikai kutatásban. Ennek számos oka lehet, pl. immobilizáltság, szkepticizmus, röghöz kötött életmód (pl. állattartás). Általánosságban igaz, hogy a háziorvost betegek személyesen ismerik, véleményében megbíznak, így a betegek toborzása a vizsgálathoz könnyebben megvalósulhat. Az intézményen kívüli kutatások esetén azonban gyakoribbak lehetnek a hibák, mint a nagyobb centrumokban végzett kutatások esetén, hiszen a kutatást végzőnek jellemzően nincs kutatási tapasztalata. Ennek kiküszöbölésére a protokollkészítésre, ill. az egyes feladatok oktatására nagyobb hangsúlyt kell fektetni.

A kollaboráció típusai az intézményen kívüli kutatások esetén

Ha valaki önállóan, kutatói tapasztalat vagy kollaborációs háttér nélkül intézményen kívüli kutatásba kezd, a siker esélye kicsi. A kutatói életben számos sikeres projekt megfelelő kollaboráció nélkül sohasem valósulhatott volna meg. Az informatika és távközlés fejlődésével a távolságok telekommunikációs úton egyszerűen leküzdhetők, így a tudományos kollaborációk egyre szélesebb körben terjednek.

Az intézményen kívüli kutatások esetén a kollaborációknak alapvetően két típusát különböztethetjük meg: a „fentről le” és a „lentől fel” modellt.

A fentről le modell. A fentről le modell esetén egy nagyobb centrum kutatócsoportja kezdeményezi az intézményen kívüli kutatást, azáltal, hogy megkér házi orvosokat vagy kisebb kórházakban dolgozó orvosokat betegek beválasztására az általa megtervezett klinikai vizsgálathoz. A vizsgálatvezetőnek az ilyen típusú kollaborációk esetén mindig be kell jelentkeznie a területileg illetékes kórház intézményi etikai bizottságához, és csak a helyi engedélyek megszerzése után kezdődhet el a vizsgálat. A fentről le modell gyakori megközelítés a nagy, multicentrikus tanulmányok esetén. Előnye, hogy a kutatási protokollt olyan kutatási tapasztalattal rendelkező szenior kutató készíti, akinek tapasztalata garancia arra, hogy a kutatás színvonala megfelelő. További előny, hogy a betegek beválasztásához szükséges információkat, a protokollt, legtöbbször a kutatáshoz szükséges anyagokat és eszközöket is kézhez kapják a kutatásban résztvevők. Az ilyen kutatásokban való részvétel hasznos tapasztalattal gazdagítja az intézményen kívüli vizsgálatot, de tudása általában limitált marad, így az egyéni kutatói ambíciókat az ilyen részvétel nem feltétlenül segíti elő.

A fentről le modell speciális, fázis III. klinikai vizsgálatok esetén jellemző típusa, amikor egy gyógyszer cég kezdeményezi a klinikai kutatást, gyakran nagy multicentrikus tanulmány formájában.

A lentől fel modell. A lentől fel modell esetén az intézményen kívül dolgozó kezdeményez egy kutatási tervet vagy egy, a közösség számára is hasznos kutatási hipotézist, és a kivitelezéshez egy nagyobb centrumban dolgozó, kutatói tapasztalattal rendelkező mentor segítségét veszi igénybe. Az ilyen típusú kutatási program ideális az olyan, intézményen kívül dolgozók számára, akik hosszabb távon PhD-fokozat elérésére törekednek, vagy a későbbiekben önálló kutatói ambíciókat táplálnak. Az ilyen jellegű kutatási modell a vizsgált közösség számára is hasznos, célzott kutatási projekteket eredményezhet. Hátránya, hogy a kutatáshoz szükséges anyagi forrást gyakran az intézményen kívüli vizsgálónak kell előteremtenie, ami nem könnyű feladat. További limitáló tényező, hogy találni kell egy olyan elkötelezett mentort, aki elegendő energiát fektet a kutatás megtervezésébe, az etikai engedélyek megkérésébe, a kutatás felügyeletébe. Az ilyen típusú kutatások mentorálása rengeteg idővel és energiával jár, így a valóban elkötelezett mentorok száma kevés. A nagyobb tapasztalattal rendelkező kutatók számos saját projektben elkötelezettek, így kevés idejük marad egy intézményen kívüli kutatás mentorálására.

A lentől fel modell egy speciális, elsősorban fázis III. klinikai vizsgálatok esetén jellemző típusa az ún. investigator-initiated trial (IIT), vagyis a vizsgáló által kezdeményezett klinikai tanulmány. Nyugat-Európában a kutatási projektek jelentős hányada a vizsgáló (és nem a gyógyszergyárak) által kezdeményezett projekt. Az ilyen vizsgálattípus megszervezője, szervezője és támogatója Európában a European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN, www.ecrin.org), anyagi háttérét pedig európai uniós pályázati forrás (jelenleg az FP7) biztosítja.

Előnyök és rizikók, lassító tényezők, problémaforrások az intézményen kívüli kutatások esetén

Előnyök

Az intézményen kívüli kutatások vitathatatlanul nagy előnye, különösen a fentről le modell esetén, a vizsgálati alanyokhoz való hozzáférés. A nagyobb centrumokban dolgozó kutatók így olyan betegcsoporthoz férhetnek hozzá, amelyre a saját intézményükben nincs lehetőségük, vagy csak nagyon lassan érnek el a kívánt mintaszámot. A kisebb kórházakban, háziorvosi praxisban megforduló betegek jobban reprezentálják az átlagos populációt, mint a nagyobb centrumokba járó, gyakran súlyosabb állapotú vagy speciális kezelést igénylő betegek. Nagyobb létszámú egészséges kontrollok toborzása is könnyebben valósulhat meg háziorvosokon keresztül. A lentről fel modell főleg az intézményen kívüli vizsgáló számára jár előnyökkel (egy klinikai vizsgálat vezetése, tapasztalatszerzés, PhD-fokozat megszerzése stb.). A mentor számára ilyenkor a publikációkban való szerzőség, PhD-témavezetés lehet előny, illetve a mentor számára is jelenhet új típusú tapasztalatot az intézményen kívüli kutatás segítése. A vizsgálatba bevont közösség a helyi, intézményen kívüli kutatásokból gyakran jobban profitál, a kutatás eredményeit adott esetben jobban lehet a gyakorlatba ültetni (pl. eredményesebb helyi kezelési protokollok, szűrőprogramok közösségre szabása stb.).

Rizikók, lassító tényezők, problémaforrások

Az intézményen kívüli kutatásoknál számos egyedi rizikóval, lassító tényezővel, problémaforrással is kell számolni. Az egyik rizikótényező, hogy a kutatást végzőknek nincsen kutatói tapasztalatuk, így nem feltétlenül látják a jelentőségét olyan dolgok-

nak, amelyek ugyan a betegellátásban nem jelentenek problémát, de kutatási szempontból jelentőségük lehet. A megfelelő minőségű adatgyűjtés, kérdőívek kitöltése, mintavétel és mintakezelés olyan nehézségekbe ütközhet a vizsgálók részéről, amellyel gyakran csak a kutatás folyamán szembesülnek. Az intézményen kívüli kutatások esetén lassító tényező, hogy a helyi kutatás kivitelezéséhez gyakran nincs meg a nagyobb centrumokban megszokott infrastrukturális háttér, a kutatók az ilyen esetekben általában sokkal komplexebb logisztikai feladatokkal szembesülnek. A kutatási témától függően intézményen kívüli kutatások esetén akadályokba ütközhet a vizsgálati alanyok toborzása (pl. zárt közösségek, nehezen megközelíthető közösségek esetén). A távolságok miatt a problémák megbeszélése elmaradhat, speciális helyzetekben a vizsgáló tapasztalatlansága miatt rossz döntés születet, és utólag már sokszor nem helyrehozhatók az adatok minőségét rontó hiányosságok. A gyógyszercégek által finanszírozott nagy, multicentrikus tanulmányok esetén ezért a klinikai tanulmányok helyi kivitelezését monitorok ellenőrzik.

Az intézményen kívüli kutatások esetén az ideális modell egy hosszú távú együttműködés egy megfelelő centrum és a külső vizsgálóhely között a (a fentről le és a lentől fel modell kombinálása). A vizsgálóhely így segít a megfelelő beteganyaghoz való hozzáféréshez, a kutató centrum pedig biztosíthatja a magas színvonalú klinikai kutatás kivitelezéséhez szükséges forrásokat, támogatást. Hosszú távon a helyi vizsgáló munkája megtérül, pótolhatatlan kutatói tapasztalatokkal gazdagodhat. A hosszú távú együttműködés során kiépülhetnek azok az automatizmusok, infrastrukturális feltételek, melyek zökkenőmentessé tehetik a soron következő kutatási projektek megvalósítását. A helyi közösség számára az ilyen típusú együttműködések hosszú távon gyümölcsözőek lehetnek.

Multicentrikus tanulmányok

A multicentrikus tanulmány olyan klinikai vizsgálat, ahol a betegek beválogatása a tanulmányba egynél több intézményben, centrumban zajlik. Valódi multicentrikus tanulmányról akkor beszélhetünk, ha a centrumok közül egyikben sem válogatják be a betegeket több mint a felét. A legtöbb fázis III. intervenciós klinikai tanulmány multicentrikus.

Előnyök

A multicentrikus tanulmányok legnagyobb előnye, hogy a tervezett mintaszám relatíve könnyen elérhető, ezért a nagy mintaszámot igénylő klinikai vizsgálatok esetében gyakran alkalmazzák az együttműködésnek ezt a formáját. Multicentrikus tanulmány formájában információ nyerhető olyan betegségekről is, amelyeknek alacsony az incidenciájuk, ezért egy vizsgálóhelyen lehetetlen lenne elegendő beteget beválasztani és tanulmányozni. A multicentrikus megközelítéssel növelhető annak esélye, hogy relatíve rövid idő alatt olyan mintaszámot érjünk el, amely megfelelő statisztikai erővel bír. A rövidebb beválasztási idő a költségek jelentős csökkenését eredményezi. Szélesebb geográfiai régiót magába foglaló, nemzetközi tanulmányok esetén további előny, hogy a kutatásból nyert eredmények jobban általánosíthatók egy nagyobb (pl. európai) populációra. Előnyt jelent, hogy az egyes centrumok kutatási eredményei összehasonlíthatók, így a kutatási eredmények megbízhatósága jobb. Sok esetben az egyes centrumok eredménye között lehet eltérés a populáció összetétele, etnikai, kulturális, demográfiai stb. tényezők révén.

Kivitelezés, nehézségek

Egy multicentrikus tanulmány lefolytatása komplex és drága feladat. Egy jó minőségű klinikai tanulmányt hosszas, minden apró részletre kiterjedő előkészítés, tervezés előz meg. A tervezés első szakaszában a protokollírás kapja a legfőbb szerepet. Multicentrikus tanulmányok esetén a protokollt nagy tapasztalattal rendelkező vezető kutató írja

meg, klinikai tanulmányok kivitelezésében és tervezésében jártas kutatócsoporttagok segítségével (pl. statisztikus, társkutatók). Ebben a szakaszban rendkívül fontos annak meghatározása, hogy milyen mintaszámra lesz szükség. A megfelelő mintaszám elérésének időpontját előre meg kell tervezni. A résztvevők beválogatása a multicentrikus tanulmányokba gyakran kompetitív módon zajlik, tehát a végleges mintaszám eléréséig minden centrum annyi beteget választ be a tanulmányba, amennyit tud. Ez a megközelítés azt helyezi előtérbe, hogy a vizsgálat kezdetén tervezett szükséges mintaszám a kitűzött időpontra teljesüljön. A multicentrikus tanulmányok esetén nehézséget jelent, hogy a tanulmány során szinte mindig lesznek olyan centrumok, amelyek végül nem tudnak beteget beválasztani a tanulmányba, vagy csak egy beteget tudnak beválasztani. Ez sajnos a költségeket jelentősen emeli, hiszen az adott vizsgálóhelyen ki kell építeni a vizsgálathoz szükséges infrastruktúrát, meg kell kérni az etikai engedélyeket, a helyi vizsgálókat oktatásban kell részesíteni stb. A multicentrikus tanulmányból nyert adatok akkor megbízhatóak, ha az egyes vizsgálóhelyeken a vizsgálatot folytatók elkötelezettek, egyformán és pontosan végzik a munkájukat. Az egyéni teljesítményekből adódó hibák kiküszöbölésére sok esetben az adatok kitöltése elektronikus kérdőívek formájában történik meg, ahol a programba beépített szűrők jelzik a vizsgálónak, ha például elképzelhetetlen eredményt írt be, vagy kihagyott valamilyen adatot. A gyógyszercegek által finanszírozott fázis III. vizsgálatok során, a vizsgálóhelyeken a vizsgálók munkáját monitorok figyelik és ellenőrzik, ők felelnek a tanulmány minőségbiztosításáért, kérdés vagy probléma esetén a vizsgálókat keresheti meg.

Fontos annak a kérdésnek az eldöntése, hogy a multicentrikus vizsgálatok során hol történjen a laboratóriumi mérés. Alapvetően két megközelítés lehetséges: minden mintát levétel után futárral egy központi laboratóriumba szállítanak, és minden mérés egy helyen történik. Ez a megközelítés rengeteg technikai problémát kiküszöböl, és alapvetően standardizált mérési viszonyokat tesz lehetővé. Hátránya, hogy rendkívül drága, emellett, ha a minták egy része nem szállítható, ez a megoldás nem kivitelezhető (pl. trombocitafunkciós vizsgálatok).

Amennyiben helyi laboratóriumokban történnek a laboratóriumi vizsgálatok, fontos leellenőrizni, hogy a laboratórium részt vesz-e megfelelő külső minőségbiztosítási rendszerben és megvannak-e a szükséges tanúsítványai. Amennyiben számos laboratóriumban folynak a mérések, figyelmet kell szentelni

arra, hogy az egyes laboratóriumok ugyanazt a reagenst és műszert használják a mérésekhez, amennyiben nem, az egyes vizsgálóhelyek eredményei között jelentős különbség is lehet és az eredmények nem lesznek összehasonlíthatók.

Nemzetközi tanulmányok

Nemzetközi tanulmányok létrejöhetnek két intézet vagy vizsgálóhely közreműködésével, vagy lehetnek multicentrikusak. Két intézet között gyakran akkor jön létre nemzetközi kollaboráció, ha az egyik intézetnek olyan beteganyaghoz van hozzáférése, amelyhez a másiknak nincs. Ilyen típusú kollaboráció gyakran jön létre egy fejlettebb ország és egy fejlődő ország intézete között. Ezekben az esetekben gyakran a fejlettebb ország kutatóintézete kezdeményezi a kutatást, annak költségeit is állja, és a vezető kutató is a fejlett ország intézetéből kerül ki. Két intézet beteganyagának valamilyen szempontból történő összehasonlítása is alapot adhat a nemzetközi együttműködésre. A nemzetközi együttműködés lehetőséget teremt a betegségek kialakulásában, patomechanizmusában, a terápiára adott válaszban megfigyelhető eltérő sajátosságok kutatására, genetikai, életmódbeli, vallási stb. tényezőkben különböző két populáció esetén. A multicentrikus nemzetközi tanulmányok általában drága, fejlett logisztikát igénylő tanulmányok. A jelentős költség miatt leggyakrabban fázis III. gyógyszerkipróbálások esetén találkozunk multicentrikus nemzetközi tanulmányokkal.

Előnyök

A nemzetközi tanulmányok egyik legnagyobb előnye kétségtelenül a speciális beteganyag biztosítása, multicentrikus nemzetközi tanulmány esetén pedig a könnyen elérhető szükséges mintaszám. Amennyiben a tanulmány egy fejlődő vagy kevésbé gazdag országban megy végbe, a költségek jóval alacsonyabbak lehetnek, mint egy fejlettebb ország esetén. Az Európai Unió számos pályázati lehetőséget biztosít nemzetközi kutatások, kollaborációk elősegítésére.

A nemzetközi tanulmányok speciális nehézségei

Nemzetközi tanulmányok esetében a kollaboráción alapuló kutatás minden nehézsége előfordulhat, de a távolság, a nyelv, a kulturális különbségek, a bürokrácia miatt a rizikók túlmutatnak a hazai kollaborációk során tapasztalt problémákon.

Távolság. A nemzetközi tanulmányok esetén az egyik legnagyobb rizikó a távolságból adódó speciális problémák kezelése. A nagyobb távolságok miatt a kutatók közötti rendszeres személyes megbeszélés nem kivitelezhető. Amennyiben két intézmény közötti kutatásról van szó, a tanulmány indulásának kezdetekor a két intézmény kutatóinak legalább egyszer ajánlott meglátogatni egymás intézetét. A tanulmány hosszától függően további megbeszéléseket, workshopokat lehet beiktatni, amelynek során a kutatók előadhatják tapasztalataikat, addigi eredményeiket, problémáikat. A nemzetközi konferenciák gyakran további lehetőséget kínálnak találkozókra, de ezek száma általában kevés. Természetesen a kutatóknak a tanulmány során gyakran kell kommunikálni e-mailben vagy telefonon. Napjainkban a telekommunikáció gyorsabb, olcsóbb, ami a nemzetközi kollaborációk kivitelezését megkönnyíti. A kommunikáció azonban mindkét oldalról odaadást és rendszerességet kíván. A legmodernebb kommunikációs technikák sem érnek semmit, ha nem használják őket. A megfelelő kommunikáció és a problémákra adott gyors válasz nélkül a nagy távolságokat átívelő kollaboráció sikere kétséges.

Nyelv. A tudomány nyelve világszerte az angol. Amennyiben nem két angol nyelvterület vagy nem azonos nyelvű országok között zajlik a nemzetközi kollaboráció, számos egyedi problémával szembesülhetnek a kutatók. Amennyiben a kutatók anya-

nyelve nem az angol, értelmezésbeli problémák adódhatnak a kutatás kivitelezése során. A betegekkel való kommunikáció mindig az adott ország anyanyelvén történik. Egyes kérdőívek lefordításánál, adatgyűjtési ívek megfogalmazásánál nagy hangsúlyt kell fektetni arra, hogy a fordítás lehetőleg minél jobban tükrözze az eredeti vagy az angol verziót, hiszen amennyiben a fordítás félreértelmezésre adhat okot, az eredmények hitelessége csorbat szenved. Az olyan esetekben, amikor az egyik ország kutatója elutazik a másik országba, hogy ott segítse a betegek beválasztásában és a kutatás kivitelezésében, az egyik legfontosabb kérdés, hogy ismeri-e a nyelvet. Nyelvismeret hiányában csak részlegesen lehet hasznos a kutatásban, hiszen nem tud a betegekkel kommunikálni, kérdőívet felvenni, beleegyező nyilatkozathoz tájékoztatást nyújtani, továbbá az angolul nem beszélő helyi asszisztensekkel, kisegítő személyekkel sem fogja tudni megértetni magát.

Kulturális különbségek. Bár egy globalizált világ lakói vagyunk, számos olyan kulturális differencia létezik, egymástól nem nagy távolságra lévő országok esetén is, amelyekkel számolni kell a kollaboráció során. Egyes országokban eltérő lehet a munkarend (például a munkanapok vasárnaptól csütörtökig tartanak). Mediterrán országokban a délutáni szieszta időszaka alatt nyáron szinte teljesen leállhat az élet. A munkához, betegekhez való hozzáállás szintén különböző lehet országonként. Nemzetközi kollaborációk esetén gyakran meg kell küzdeni az időeltolódás okozta nehézségekkel is.

Bürokrácia. Nemzetközi kutatások esetén a klinikai kutatások finanszírozása, etikai engedélyeztetése számos bürokratikus akadályba ütközhet. Számítani kell arra, hogy a tanulmány indításához a szükséges feltételek helyi bürokratikus lassító tényezők miatt jóval később állhatnak majd rendelkezésre. Olyan is előfordul, hogy a tanulmány egy adott országban hosszú engedélyeztetési procedúra után sem kapja meg az etikai engedélyt.

Speciális veszélyek. Olyan országok esetén, ahol politikai instabilitás vagy akár polgárháborús viszonyok lehetnek, a kutatók biztonságának előtérbe helyezésével kell arról dönteni, hogy kivitelezhető-e a kutatás. Az ilyen helyzetekből adódó rizikók gya-

koriak lehetnek afrikai országokban (pl. az AIDS-kutatás területén). Az elsődleges szempont természeti vagy emberek által okozott katasztrófhelyzetek (pl. sugárkatasztrófák, vörösszap-katasztrófa) esetén is a kutatók biztonságának garantálása kell, hogy legyen.

Szerzőség, szerzői sorrend kérdése. A későbbi kellemetlenségek elkerülése érdekében általában a kollaboráció kezdetén érdemes tisztázni az eredmények közlési módját és a szerzőség, a szerzői sorrend feltételeit. Érdemes és fontos előre megállapodni a kutatásból származó közlemény(ek) szerzői sorrendjében. Egyes kutatóintézetekben például rutinszerű lehet a kutató analitikusok szerzőként való szerepeltetése a közleményben, más intézetekben, más országokban lehet, hogy nem szokás. Nem szerencsés, ha a társintézetből olyan szerzőket is be szeretnének emelni a közleménybe, akiknek kevés valószínűségük volt a tanulmányhoz. A legtöbb esetben a szerzőség kérdése általában egyszerűen tisztázható.

Finanszírozási kérdések. Nemzetközi kollaborációk esetén gyakori probléma lehet a kutatás költségeinek elosztási módja az egyes intézetek között. Amennyiben a nemzetközi kutatási projekt egy közös kutatási pályázat segítségével finanszírozódik, a helyzet általában egyszerűbb, ilyenkor a pályázat költségtervében részletesen leírják az egyes költség-tételeket, és a pályázat legtöbbször magában foglalja a kutatók utazásaihoz szükséges összeget is. Amennyiben a kutatást egy fejlettebb ország kezdeményezi, és egy szegényebb ország intézetével kíván kollaborálni, a költségeket gyakran a fejlettebb ország kutatóintézete vállalja, akár teljes egészében is (pl. afrikai AIDS-kutatás). Ez néha okozhat olyan előnytelen kutatói hozzáállást, melynek során a helyi kollaborátorokat alkalmazottaknak tekintik, és végül a kutatási eredmények közlése során nem kerülnek megemlítésre. Finanszírozási kérdésekben jelentős különbségek lehetnek az egyes országok között (pl. nagyobb beruházások esetén közbeszerzés szükségessége, rapidjíz fizetése kutatóknak konferenciák során stb.). Amennyiben a kutatási projektben nagyobb beruházás is szerepel, érdemes a helyi finanszírozási szabályokról részletesen tájékozódni.

Etikai megfontolások

Az etikai kérdésekről lásd részletesen a 15. fejezetet, meg kell említeni azonban néhány, a nemzetközi kutatásokra jellemző, speciális etikai kérdést, melyek az utóbbi években egyre inkább a figyelem középpontjába kerültek. Alapvető szabály, hogy a klinikai tanulmányhoz a szükséges etikai engedélyt nemzetközi tanulmányok esetén minden résztvevő ország illetékes etikai bizottságának meg kell adnia. Azonban egyes kevésbé fejlett országokban a valós etikai elbírálás gyenge vagy nem is létezik, így nem feltétlenül lesz valójában megvizsgálva, hogy etikus-e a tanulmány. Míg a legtöbb fejlett országban a terhes anyákat, gyermekeket, korlátozott cselekvőképességű egyéneket védi a törvény és klinikai kutatásokba csak nagyon szigorú és szabályozott körülmények között vonhatók be, más, fejletlenebb országokban nem feltétlenül léteznek ilyen törvények.

Az egyik legnehezebb kérdés az olyan, szegény országok beteganyagán kivitelezett nemzetközi gyógyszerkutatás kapcsán merül fel, amikor a betegség súlyos, de az adott országban nincs pénzük, lehetőségük az embereknek a kezelésre (pl. AIDS az afrikai országokban). Ilyenkor kérdéses, hogy a tanulmányban vizsgálni kívánt új kezelést a gazdag országokban elérhető legjobb kezeléshez hasonlítsák, vagy megengedhető-e a placebokontroll is, hiszen az ottani emberek úgysem kapnának kezelést. A placebokontroll adása ebben az esetben etikátlannak tűnhet. Amennyiben viszont úgy döntenek, hogy az elérhető legjobb kezeléshez fogják hasonlítani az új kezelést, mi lesz a tanulmány lezárása után a betegekkel? Etikus-e elvenni tőlük a gyógyulást elősegítő gyógyszert, csak azért, mert a kutatás lezárult, és eredményei rendelkezésre állnak? Amennyiben nem, kinek kellene finanszírozni részükre a gyógyszerelést és meddig? Ezek a kérdések olyan súlyos etikai dilemmákat vetnek fel, amelyeket nem könnyű megválaszolni.

Szintén az afrikai AIDS-kutatás során merültek fel olyan etikai kérdések, amelyek fejlett országok esetén eddig kevésbé tűntek fontosnak. A részvétel a klinikai kutatásokban mindig önkéntes kell, hogy legyen, megfelelő felvilágosítás után a résztvevő beleegyező nyilatkozat aláírásával tanúsítja, hogy önkéntesen vállalja a tanulmányban való részvételt. Egyes afrikai országok esetén azonban a nők és

gyerekek beleegyezése elképzelhetetlen partnerük, férjük beleegyezése nélkül.

Multicentrikus tanulmányok esetén az adatvédelem kérdésében is számos kérdés adódhat. Egy olyan, egyesült államokbeli kutatóintézet által kezdeményezett tanulmány esetén, amely nemzetközi, multicentrikus, az Egyesült Államok állampolgáiról gyűjtött személyes információkat védi a törvény, de az egyéb országokban gyűjtött adatokat az adott ország ügyvédeknek kiadhatják. Így a tanulmányban szereplő egyén személyes adatain túl akár az alkohol- vagy drogfogyasztásával kapcsolatos információk is kiadásra kerülhetnek, vagyis az egyén adatainak védelme súlyos csorbát szenvedhet. Az egyes országokra vonatkozó etikai kérdésekben a nemzetközi tanulmányok megkezdése előtt érdemes tájékozódni.

Forrásirodalom

- Aisen, ML: Basic principles of setting up multicenter trials. *Neurorehabil Neural Repair*, 1997; 11: 185–188.
- Barry, M: Ethical considerations of human investigation in developing countries: The AIDS dilemma. *New England Journal of Medicine*, 1988; 319: 1081–1083.
- Burman, WP, Breese, S, Weiss, N, Bock, J, Bernardo, A: Tuberculosis Trial Consortium. The effects of a local review on informed consent documents from a multicenter clinical trials consortium. *Controlled Clinical Trials*, 2003; 24: 245–255.
- Hearst, N, Novotny, TE: Community and international studies. In *Designing clinical research*. Eds: Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, BT: Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 292–300.
- Miller, RS, Iverson, DC, Fried, RA, Green, LA, Nutting, PA: Carpal tunnel syndrome in primary care: a report from ASPN. *J Fam Pract*, 1994; 38: 337–344.
- Nutting, PA, Beasley, JW, Werner, JJ: Practice-based clinical research networks answer primary care questions. *JAMA* 1999; 281: 686–688.
- Page-Shafer, K, Saphonn, V, Sun, LP et al.: HIV prevention research in a resource-limited setting: the experience of planning a trial in Cambodia. *Lancet* 2005; 366: 1499–1503.

Schwartz, JP: Integrity in research: individual and institutional responsibility. In *Principles and practice of clinical research*. Eds: Gallin, JI, Ognibene, FP: Elsevier, Burlington, MA, 2nd edition 2007. 39–46.

Tompkins, A: Data management in clinical trials. In *Principles and practice of clinical research*. Eds: Gallin, JI, Ognibene, FP. Elsevier, Burlington, MA, 2nd edition, 2007. 67–76.

Weinberger, M, Oddone, EZ, Henderson, WG, Smith, DM, Huey, J, Giobbie-Hurder, A, Feussner, JR: Multisite randomized controlled trials in health services research: Scientific challenges and operational issues. *Medical Care* 2001; 39: 627–634.

European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). www.eclin.org